

08/850/353

DERWENT- 1991-136043

ACC-NO:

DERWENT- 199119

WEEK:

COPYRIGHT 2006 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Easily soluble pharmaceutical compsns. to treat hypertension - comprises cyclodextrin, fluoro :phenyl-piperazinyl-buty1 di:hydro:di:benzo (BE) cpd.

PATENT-ASSIGNEE: DAINIPPON PHARM CO LTD[DAIN]

PRIORITY-DATA: 1989JP-0110638 (April 28, 1989) , 1990JP-0109313 (April 24, 1990)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
JP 03072425 A	March 27, 1991	N/A	000	N/A

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
JP 03072425A	N/A	1990JP-0109313	April 24, 1990

INT-CL (IPC): A61K031/49, A61K047/40

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 03072425A

BASIC-ABSTRACT:

An easily soluble pharmaceutical compsn. comprises (1) amorphous composite of (i) 11-(4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl)buty1) amino-6,11 -dihydrodibenzo(b.e) thiopine (cpd. A)or its salts, and (ii) cyclohexextrin, and (2) water-soluble macromolecular cpd. is claimed. The cpd. A has the formula (I): pref. the water-soluble macromolecular cpd. is hydroxypropyl methylcellulose, hydroxy propylcellulose, polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, polyvinylalcohol, dextrane, sodium alginate, carrageenin, Arabic gum, or guar gum.

USE/ADVANTAGE - Pharmaceutical compsn. contg. the cpd. A: useful for therapy of hypertension.

CHOSEN- Dwg.0/0

DRAWING:

TITLE- **EASY SOLUBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION TREAT HYPERTENSIVE**
TERMS: **COMPRIZE CYCLODEXTRIN FLUORO PHENYL PIPERAZINYLY BUTYL DI**
HYDRO DI BENZO COMPOUND

DERWENT-CLASS: A96 B02

CPI-CODES: A12-V01; B04-C02A2; B04-C02B1; B04-C02C; B04-C02D; B04-C03A; B04-C03B; B06-B02; B12-F05;

CHEMICAL- **Chemical Indexing M1 *02* Fragmentation Code M423 M431 M782 M903**
CODES: **M904 M910 V0 V722 Specific Compounds 01856M 04817M 04818M**

Chemical Indexing M1 *03* Fragmentation Code F011 F012 F423 H2 H211 H7
H713 H721 J5 J521 L9 L941 M210 M212 M273 M281 M320 M423 M431 M510
M521 M530 M540 M782 M903 M904 M910 V0 V743 Specific Compounds
01849M

Chemical Indexing M1 *04* Fragmentation Code H5 H521 H8 M210 M211
M272 M281 M320 M423 M431 M782 M903 M904 M910 V0 V713 Specific
Compounds 01860M

Chemical Indexing M1 *05* Fragmentation Code H4 H401 H481 H7 H713
H721 M210 M212 M272 M281 M320 M423 M431 M510 M520 M530 M540 M782
M903 M904 M910 V0 V743 Specific Compounds 01842M

Chemical Indexing M1 *06* Fragmentation Code M423 M431 M782 M903
M904 M910 V0 V721 Specific Compounds 01857M

Chemical Indexing M1 *07* Fragmentation Code J0 J011 J1 J111 M423 M431
M630 M782 M903 M904 V733 Specific Compounds 06725M

Chemical Indexing M1 *08* Fragmentation Code J0 J011 J1 J111 K0 L8 L815
L816 L831 L832 M423 M431 M782 M903 M904 V735 Specific Compounds
03104M

Chemical Indexing M1 *09* Fragmentation Code H4 H401 H481 H5 H521 H8
M210 M211 M272 M280 M281 M313 M321 M332 M342 M383 M391 M423 M431
M782 M903 M904 V713 Specific Compounds 03005M 06563M

Chemical Indexing M1 *10* Fragmentation Code A220 A960 C710 J011 J111
K0 K421 L8 L811 L814 L815 L817 L831 L832 M423 M431 M630 M782 M903
V735

Chemical Indexing M2 *01* Fragmentation Code D011 D420 F011 F014 F553
G013 G100 H1 H141 H181 H2 H202 H6 H601 H641 J0 J011 J3 J321 M280

**M313 M321 M332 M342 M381 M391 M412 M431 M511 M521 M531 M540 M640
M650 M782 M903 M904 P526 Ring Index 12761 Specific Compounds 21280M**

Chemical Indexing M6 *11* Fragmentation Code M903 P526 R111

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: ; 1842U ; 1849U ; 1856U ; 1857U ; 1860U

POLYMER-MULTIPUNCH-CODES-AND-KEY-SERIALS:

Key Serials: 0044 0231 0906 3201 3202 1985 1989 2001 2007 2008 2013 2575 2766

**Multipunch Codes: 014 04- 06- 09- 101 230 231 24- 240 244 245 250 252 255 259 525 532 537
55& 56& 645 688 722 725**

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1991-058672

⑫ 公開特許公報 (A)

平3-72425

⑬ Int. Cl. 5

A 61 K 31/495
47/40

識別記号

府内整理番号

G

7252-4C
7624-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)3月27日

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全6頁)

⑮ 発明の名称 易溶性医薬組成物

⑯ 特願 平2-109313

⑯ 出願 平2(1990)4月24日

優先権主張

⑯ 平1(1989)4月28日 ⑯ 日本 (JP) ⑯ 特願 平1-110638

⑰ 発明者	松村 幸子	大阪府大阪市阿倍野区帝塚山1丁目10番8号
⑰ 発明者	白井 寿海	大阪府池田市八王寺1丁目3番15号
⑰ 発明者	藤岡 弘	大阪府茨木市白川2丁目17番19号
⑰ 発明者	牧田 浩和	奈良県奈良市右京5丁目5番4号
⑰ 出願人	大日本製薬株式会社	大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
⑰ 代理人	弁理士 小島 一晃	

明細書

高分子化合物の三者を混合する、

1. 発明の名称

易溶性医薬組成物

ことにより製造される請求項1の易溶性医薬組成物。

2. 特許請求の範囲

① 11- [4- [4- (4-フルオロフェニル)-1-ビペラジニル] プテリル] アミノ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]チエビン(以下、化合物Aといふ)またはその塩とシクロデキストリンから形成される非晶質性複合体および水溶性高分子化合物からなる易溶性医薬組成物。

② 化合物Aまたはその塩、シクロデキストリンおよび水溶性高分子化合物の三者の質量比が1:1~15:0.2~15である請求項1または2の易溶性医薬組成物。

③ 化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンを含む溶液から溶媒を除去するか、もしくは複合体が形成されるまで化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンとを混合するいずれかの方法により両者の非晶質性複合体を形成させ、これと水溶性高分子化合物とを共存せしめるか、または

④ シクロデキストリンが α 体、 β 体または γ 体のいずれかであり、水溶性高分子化合物がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルビロリドン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、デキストラン、アルギン酸ナトリウム、カラゲニン、アラビアゴム、トラガントガムおよびグアガムから選ばれる1種または2種以上である請求項1、2または3の易溶性医薬組成物。

⑤ 化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンからなる非晶質性複合体。

⑥ 化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンの非晶質性複合体が形成されるまで化合物Aまたはその塩、シクロデキストリンおよび水溶性

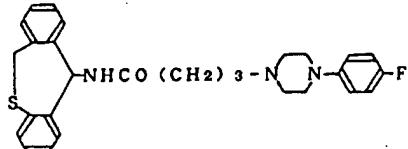
⑦ 化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンの質量比が1:1~15である請求項5の非晶質性

複合体。

3 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、下記構造式で表わされる結晶性 11-[4-[(4-フルオロフェニル)-1-ビペラジニル]ブチリル]アミノ-6,11-ジヒドロリベンゾ[b,e]チエピン（以下、化合物 A という）またはその塩を含有する易溶性医薬組成物に関する。



従来技術と解決課題

化合物 A またはその塩は優れたカルシウム拮抗作用を有し、虚血性心疾患や高血圧症などの予防ないしは治療に有用な薬剤として期待されている（米国特許第 4748703）。

一般に顆粒剤や錠剤の如き医薬組成物における

ことが盛んに行われている。例えば、ニビキノン-50（特開昭 57-21318）やフルルビプロフェン（同 56-34618）、ノルフルキナシン（同 58-106424）、臭化水素酸デキストロメトルファン（同 57-156412）などがシクロデキストリンとの複合体となすことにより、その溶解性が改善されている。そこで本発明者らは化合物 A またはその塩とシクロデキストリンとを反応させてみたところ非晶質性複合体が形成されることを認めた。しかし、この複合体は他の化合物の場合とは著しく異なり、溶解性の改善を達成するものではなかった。すなわち、化合物 A またはその塩とシクロデキストリンから形成される非晶質性複合体は、pH 6～7 の水に対する化合物 A の溶解性を一時的に改善するが、ごく短時間しかその状態が持続せず、その後、急激に溶解性は低下し、化合物 A が析出する。すなわち、改善された溶解性が安定に持続しない。

そこで本発明者らは、これらの課題、特に良好な溶解性の維持安定化（このときの状態は化合物 A 自身からみれば過飽和の状態であるから、以下、

主薬は、生体の吸収部位でよく分散し、所望の速度で溶出し、溶解し、効率よく吸収されることが要請されている。しかし、化合物 A またはその塩は、水にはほとんど溶解せず、水に対する分散性も悪い。

結晶性薬剤の溶解性を向上させる方法の 1 つとして、薬剤を非晶質化することが広く行われている。本発明者らは、化合物 A またはその塩とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを有機溶媒に溶解し、ついで有機溶媒を留去して非晶質体を得たが、このものの水への分散性は悪い。また、これを 75% の相対湿度 (40°C) で 1 ヶ月間放置すると容器に付着し、その流動性ならびに分散性は更に悪くなり、しかも、化合物 A 自身の分解・着色も認められた。このように化合物 A またはその塩は、単に非晶質化しただけでは製剤的特性がかえって悪化し、製剤学上、取り扱いにくい化合物であることが判明した。

また、一般に溶解性を改善する目的で薬物をシクロデキストリンとの複合体（特に包接体）にな

これを過飽和状態の維持安定化という）につき更に検討を統けて本発明を完成した。

本発明の構成

本発明は、化合物 A またはその塩とシクロデキストリンから形成される非晶質性複合体および水溶性高分子化合物の三者からなる易溶性医薬組成物に関する。

ここにおいて、化合物 A の塩の例としては塩酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シウ酸塩、リンゴ酸塩または酒石酸塩などが挙げられる。

シクロデキストリンは α 体、 β 体および γ 体の 3 種が知られているが、いずれも使用できる。安価であることから β 体が好ましく用いられる。

また、水溶性高分子化合物としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ポリビニルビロリドン (PVP)、メチルセルロース (MC)、ポリビニルアルコール (PVA)、デキストラン、アルギン酸ナトリウム、カラゲニン、

アラビアゴム、トラガントガムおよびグアガムなどが挙げられ、特にHPMCが好ましい。

本発明の易溶性医薬組成物は、まず非晶質性複合体を形成してから固製する方法と化合物Aまたはその塩、シクロデキストリンおよび水溶性高分子化合物の3者を混合することにより一挙に固製する方法とがある。

非晶質性複合体は化合物Aまたはその塩およびシクロデキストリンを複合体が形成するまで混合することにより固製できる。混合と同時に粉碎を行い、両者を緊密に接触させるのがよい。混合時間は、混合機の能力によって変わるが、ほぼ1~60時間、通常は3~50時間である。例えば、ポールミルを用いた場合には約48時間前後で、振動ミルの場合には約3時間前後で非晶質化が完了する。

また、非晶質性複合体は化合物Aまたはその塩およびシクロデキストリンを含む溶液を固製しておき、ついで溶媒を除去することによっても固製できる。溶媒としては水が好ましく用いられるが、更に少量のメタノールやエタノール、ジオキサン

複合体と水溶性高分子化合物とを共存せしめることにより固製できる。すなわち、本発明の易溶性医薬組成物は非晶質性複合体と水溶性高分子化合物とを、単に混合するか、複合することにより得られる。また、本発明の易溶性医薬組成物は化合物Aまたはその塩、シクロデキストリンおよび水溶性高分子化合物の三者からなる粉末を、先に述べたと同様にして混合することによっても得ることができる。化合物Aまたはその塩、シクロデキストリンおよび水溶性高分子化合物の三者は1:1~15:0.2~15、好ましくは1:3~10:1~6、特に好ましくは1:5~7:2~4の重量比で用いられる。

本発明の易溶性医薬組成物は散剤や顆粒剤、カプセル剤、錠剤、丸剤などの形に仕上げられ、この際、賦形剤や結合剤などの通常の製剤化成分を更に用いてよい。

かくして得られる本発明の易溶性医薬組成物は過飽和状態を安定に維持するのみならず分散性や流动性などに優れ、加温・加温下に長時間放置し

などの有機溶媒を加えたものでもよい。溶媒の除去は凍結乾燥または減圧留去により実施でき、特に前者が好ましい。更に複合体は、化合物Aまたはその塩およびシクロデキストリンの混合物に水を加えて溶解するとか、化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンを溶媒に加熱溶解し、これを冷却することによっても固製し得る。いずれの場合でも非晶質性複合体の形成は、熱分析や粉末X線回折を行うことにより容易に確認でき、化合物Aの特徴的なピークの消失によって判定できる。一度固製条件を設定しておけば、その後の確認試験は必要でない。

化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンの使用割合は、前者の1重量部に対して後者を1~15重量部、好ましくは3~10重量部、特に好ましくは5~7重量部である。シクロデキストリンを更に大過剰用いてよいが、特に有利な点はない。

このようにして得られる非晶質性複合体は本発明の易溶性医薬組成物の原料として有用である。

本発明の易溶性医薬組成物は、前述の非晶質性

ても凝聚せず、主薬たる化合物Aまたはその塩も分解・着色・結晶化しない。

具体例

次に実施例ならびに比較例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。

なお、以下において主薬とあるのは化合物Aのマレイン酸塩を意味する。

実施例 1 非晶質性複合体

β -シクロデキストリン7.35 g (6.28ミリモル)を水400 mlに加え、40°Cで加熱溶解し、これに主薬1.2 g (2.03ミリモル)を加え、攪拌溶解し澄明な溶液を得る。これを凍結乾燥し8.55 gの非晶質性複合体を得る。この複合体について粉末X線回折および熱分析を行い第1図および第2図の結果を得た。

なお、第1図および第2図における単純混合物は主薬5 gと β -シクロデキストリン30.6 gとを単に乳鉢で混合したものである。

実施例 2 非晶質性複合体

(A) 主薬50 gおよび β -シクロデキストリン306

gを振動ミルで3時間混合粉碎し、356gの複合体を得る。この複合体について粉末X線回折および熱分析を行い第1図および第2図と同様な結果を得た。

(B) 主薬5gおよびβ-シクロデキストリン30.6gをボールミルで48時間混合粉碎し、35.6gの複合体を得る。この複合体について粉末X線回折および熱分析を行い第1図および第2図と同様な結果を得た。

実施例 3

医薬組成物

実施例1で得た非晶質性複合体3.56gとHPMC1.5gを乳鉢にとり3分間混合し、易溶性医薬組成物を得る。

実施例 4

医薬組成物

(A) 実施例2-Aで得た非晶質性複合体3.56gとHPMC1.5gを乳鉢にとり3分間混合して易溶性医薬組成物を得る。

(B) 実施例2-Bで得た非晶質性複合体3.56gとHPMC1.5gを乳鉢にとり3分間混合して易溶性医薬組成物を得る。

試料は主薬60mg相当量を用いた。

結果

第3図の結果を得た。第3図に示すとおり実施例3～5の易溶性医薬組成物は過飽和の状態が安定に長時間維持されている。これに対して実施例1～2の非晶質性複合体の場合は一時的に溶解性の改善がみられるが、15～30分後には、主薬の濃度は急激に低下し、化合物Aの折出がみられる。

比較例 2

溶出挙動

本比較例は、実施例5-Bの易溶性医薬組成物と、組成は同一であるが単純な混合対照(I)試料との溶出挙動を比較するものである。なお、試験方法は比較例1と同様である。

対照(I)試料

実施例5-Bと同割合の主薬、β-シクロデキストリンおよびHPMCを乳鉢にとり3分間混合した試料

結果

第4図の結果を得た。第4図に示すとおり対照(I)に比べ、実施例5-Bの易溶性医薬組成物は溶

実施例 5

医薬組成物

(A) 主薬5g、β-シクロデキストリン30.6gおよびHPMC15gをボールミルで48時間混合して易溶性医薬組成物を得る。この易溶性医薬組成物について粉末X線回折および熱分析を行い第1図および第2図と同様な結果を得た。

(B) 主薬、β-シクロデキストリンをボールミルで24時間混合し、これにHPMCを加え24時間混合するほかは(A)と同様にして同様な易溶性医薬組成物を得た。

比較例 1

溶出挙動

本比較例は、非晶質性複合体と易溶性医薬組成物のpH6.8における溶出挙動を比較するものであり、試料としては実施例1および2で調製した非晶質性複合体および主薬の原末(以上、対照)ならびに実施例3～5で調製した易溶性医薬組成物を用いた。

溶出試験は日本薬局法(第11版)(ペドル法)に準じて[溶出液: 500mLの第2液(pH6.8)、回転数: 50rpm、温度: 37℃]行った。なお、各

溶解性が顕著に改善されている。

比較例 3

溶出挙動

本比較例は必須成分であるシクロデキストリンまたは水溶性高分子化合物を欠く試料と本発明の易溶性医薬組成物の溶出挙動を比較するものである。なお、試験方法は比較例1と同様であり、試料としては実施例4-Bの易溶性医薬組成物および次の対照(II)、(III)試料を用いた。

対照(II)試料(シクロデキストリンを欠く試料)

主薬5g、HPMC15gおよび乳糖35gをボールミルで48時間混合粉碎した試料

対照(III)試料(水溶性高分子化合物を欠く試料)

主薬5g、シクロデキストリン30g、乳糖35gをボールミルで48時間混合粉碎した試料

結果

第4図の結果を得た。第4図に示すように対照(II)試料は溶解性が改善されておらず、対照(III)試料は非晶質性複合体が形成しており、一時的に溶解性が改善されるが、過飽和状態の維持効果は認められない。

比較例 4

100mL容のビーカーに水50mLをとり、25r/minで攪拌する。これに主薬10mg相当量の試料(実施例3～5の易溶性医薬組成物および主薬の原末)を落下させたときの状態を観察した。

その結果、実施例3～5の易溶性医薬組成物はすみやかに分散するが、主薬の原末は水面に浮遊したままである。

比較例 5 加熱加温時の流動性と安定性

実施例3～5の易溶性医薬組成物、主薬の原末および下記の対照例試料を40℃、相対湿度75%の条件下に放置し、30日後の状態を観察した。

対照例試料

主薬10gとHPMC30gを100mLのグリコルメタノーエタノールの等量混液に溶解し、エバボレータにより有機溶媒を留去し、乾燥後、粉碎して散剤となす。

結果

実施例3～5の易溶性医薬組成物は主薬含量、溶出挙動、分散性、流動性など総て良好のまま変

化しなかった。また、主薬の原末も変化は認められない。

実施例 10 医薬組成物

HPMCの代わりに2.0gのアラビアゴムを用いるほかは実施例4-Aと同様にして易溶性医薬組成物を得る。

実施例 11 散剤処方

実施例2-Aの非晶質性複合体	71.2 g
低置換度HPC	18.8 g
HPMC	30 g

HPMCの3gを20mLの水に溶解し、これを残りのHPMC27gおよびその他の成分とよく練合し、濾過後、乾燥し、その120g当たり主薬10gを含有する散剤を得る。

実施例 12 錠剤処方

実施例2-Aの非晶質性複合体	71.2 g
低置換度HPC	17.8 g
HPMC	30 g
ステアリン酸マグネシウム	1 g

化しなかった。一方、対照例試料は容器に付着し流動性や分散性を欠き、その主薬含量は約7%も減少し、しかも着色した。

実施例 6 医薬組成物

HPMCの代わりに1.5gのHPCを用いるほかは実施例4-Aと同様にして易溶性医薬組成物を得る。

実施例 7 医薬組成物

HPMCの代わりに2.0gのPVAを用いるほかは実施例4-Aと同様にして易溶性医薬組成物を得る。

実施例 8 医薬組成物

HPMCの代わりに1.5gのPVPを用いるほかは実施例4-Aと同様にして易溶性医薬組成物を得る。

実施例 9 医薬組成物

HPMCの代わりに2.0gのアルギン酸ナトリウムを用いるほかは実施例4-Aと同様にして易

溶性医薬組成物を得る。

非晶質性複合体、HPMCおよび低置換度HPC(崩壊剤)を均一に混和した後、造粒し、ついでステアリン酸マグネシウム(滑潤剤)を加えて圧縮成形し、1錠当たり10mgの主薬を含有する錠剤を得る。

実施例 13 カプセル剤処方

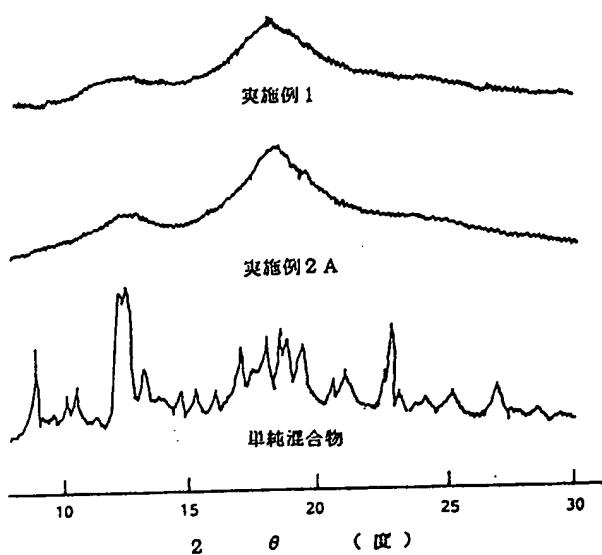
実施例2-Aの非晶質性複合体	71.2 g
HPMC	30 g
ステアリン酸マグネシウム	0.8 g

非晶質性複合体にHPMCおよびステアリン酸マグネシウムを加え、よく混合し、その102mgづつを硬質ゼラチンカプセルに充填し、主薬含量が10mgのカプセル剤を得る。

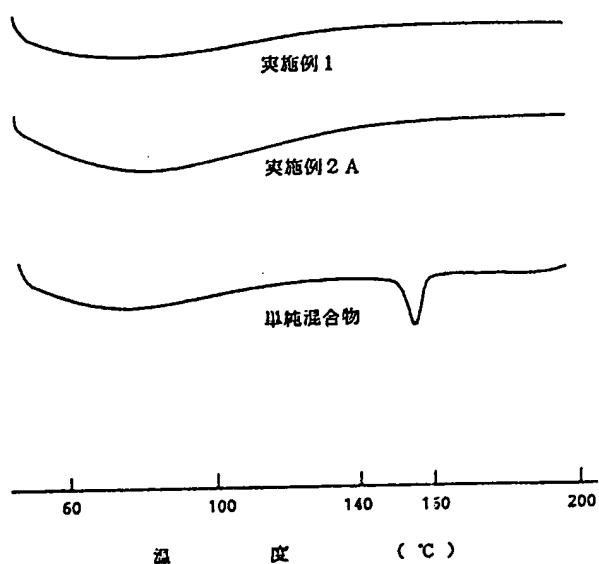
4 図面の簡単な説明

第1図は粉末X線回折のチャートを、第2図は熱分析の示差熱曲線を、第3および4図は溶出等動をそれぞれ示す。

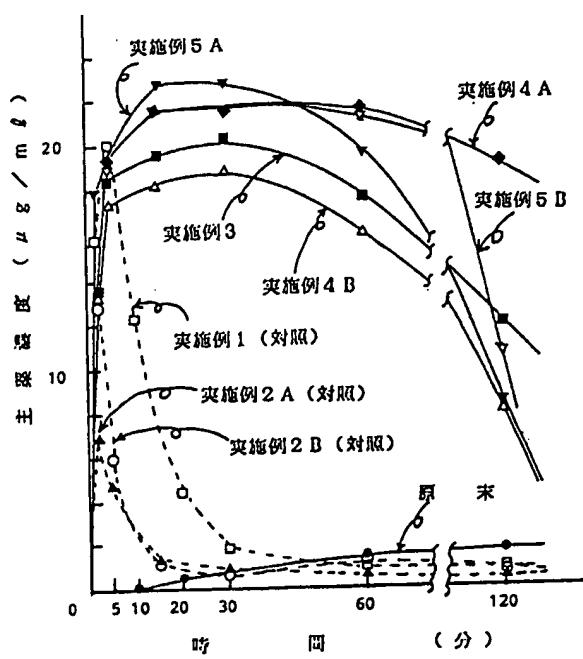
第 1 図



第 2 図



第 3 図



第 4 図

